



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 797546

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 02.02.77. (21) 2447657/28-13

(23) Приоритет — (32) 03.02.76

(31) Р 654964 (33) США

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

А 61 К 9/10  
В 01 F 3/00

Опубликовано 15.01.81. Бюллетень № 2

(53) УДК 615.45:612.  
.014.464 (088.8)

Дата опубликования описания 15.01.81

(72) Авторы  
изобретения

Иностранцы  
Казумаса Ёкояма, Коучи Яmanoучи, Риоичиро Мурасима  
и Ёсио Цуда  
(Япония)

(71) Заявитель

Иностранная фирма  
"Дэе Грин Кросс Корпорейшн"  
(Япония)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭМУЛЬСИИ,  
СПОСОБНОЙ ПЕРЕНОСИТЬ КИСЛОРОД

Изобретение относится к медицинской промышленности и касается получения эмульсии, способной переносить кислород, которая может быть использована в качестве заменителя крови у млекопитающих и в качестве жидкости для перфузии при сохранении внутренних органов, подлежащих трансплантации.

Известен способ получения эмульсии, способной переносить кислород, путем эмульгирования перфторуглеродного соединения в физиологически приемлемой среде с размером частиц 0,05-0,3 м [1].

Однако эмульсия, полученная известным способом, недостаточно стабильна при хранении, изменяется размер частиц.

Цель изобретения - увеличение стабильности при хранении без изменения размера частиц.

Эта цель достигается тем, что смешивают гомогенно 40-50 % (вес/объем) суммарного количества (А) по крайней мере одного перфторуглеродного соединения  $C_9-C_{14}$ , выбранного из группы, содержащей перфтордекалин, перфторметилдекалин, перфторалкилтетрагидрофуран  $C_5$  и перфторалкил-

тетрагидрофуран  $C_6$  и (В) по крайней мере одного перфтортретичного амина  $C_9-C_{14}$ , выбранного из группы, содержащей перфтор  $N,N$ -дибутилметиламин, перфтор  $N,N$ -диэтилгексиламин, перфтортрипропиламин, перфтор  $N,N$ -диэтилциклогексиламин и перфтор- $N$ -алкилпиперидин  $C_4-C_6$ , 2,0-5,0% (вес/объем) полиоксизтиленполиоксипропиленового сополимера, имеющего молекулярный вес 8350-15800, или полиоксизтилен алкилового эфира, имеющего молекулярный вес 3500, 0,1 - 1,0% (вес/объем) фосфолипидов яичного желтка или соевых фосфолипидов и 0,004-0,1% (вес/объем) по крайней мере одной жирной кислоты, выбранной из группы, содержащей жирные кислоты  $C_{12}$  и  $C_{18}$  их физиологически приемные соли и моноглицериды, при соотношении указанного перфторуглеродного соединения (А) к перфтортрет-амину (В) 97-72:8-28 по весу с указанной физиологически приемлемой водной среде, затем эмульгируют инъектированием при температуре до 55°C и давлением 100-500 кг/см<sup>2</sup>.

Кроме того, перфтор- $N$ -алкилпиперидин  $C_4-C_6$  представляет собой  $N$ -пен-

тилпиперидин А, физиологически приемлемая водная среда представляет собой воду, лактатный раствор Рингера или раствор Рингера, содержащий глюкозу.

Кроме того используют соединение жирной кислоты, представляющее собой соль щелочного металла, выбранной из каприловой кислоты, каприновой кислоты, лауриновой кислоты, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, стеариновой кислоты, бегеновой кислоты, пальмитолевой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты и арахидоновой кислоты, причем щелочным металлом является калий.

Соединение жирной кислоты представляет собой моноглицерид жирной кислоты, выбранной из каприловой кислоты, каприновой кислоты, лауриновой кислоты, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, стеариновой кислоты, бегеновой кислоты, пальмитолевой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты и арахидоновой кислоты.

А эмульсию готовят изотоничной по отношению к крови путем добавления плазмы или вещества, способствующего увеличению объема плазмы, гидроксиэтилкрахмала, модифицированного желатина или декстрана.

Эмульсию получают в физиологически приемлемой водной среде перфторуглеродного соединения, способного переносить кислород, размер частиц которого составляет от около 0,05 до 0,3  $\mu$ , которая включает по крайней мере одно перфторуглеродное соединение, содержащее 9-11 атомов углерода, выбранное из группы, состоящей из перфтордекалина, перфторметилдекалина, перфторалкилциклогексанов, содержащих от 3 до 5 атомов углерода в алкильной цепи, перфторалкилтетрагидрофуранов, содержащих от 5 до 7 атомов углерода в алкильной цепи, перфторалкилтетрагидропиранов, содержащих от 4 до 6 атомов в алкильной цепи, перфторалканов, содержащих от 9 до 11 углеродных атомов, по крайней мере, один перфторированный третичный амин, содержащий от 9 до 11 углеродных атомов, выбранный из группы, состоящей из перфторированных третичных алкиламинов, содержащих от 9 до 11 атомов углерода, перфторированных 1-алкилпиперидинов, содержащих от 4 до 6 атомов углерода в алкильной цепи, и перфторированных N-алкилморфолинов, содержащих от 5 до 7 атомов углерода в алкильной цепи, неионное поверхностно-активное вещество с высоким молекулярным весом, который меняется от около 2000 до 20000, фосфолипиды и, по крайней мере, одно соединение жирной кислоты, выбранное из группы, состоящей из жирных кислот, содержащих от 8 до 22 атомов углеро-

да, их фармацевтически приемлемых солей и их моноглицеридов, причем соотношение указанного перфторуглеродного соединения и указанного перфторированного третичного амина составляет 95-50 к 5-50 по весу.

Поверхностно-активное неионное вещество имеет молекулярный вес от 2000 до 20000 и включает сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилена, простые полиоксиалкиловые эфиры и полиоксиэтиленалкилариловые эфиры. Концентрация поверхностно-активного вещества в эмульсии составляет от 2,0 до около 5,0 и предпочтительно от 3,0 до 3,5% (вес/объем).

Примерами перфторуглеродов, содержащих от 9 до 11 атомов углерода, являются перфторциклоалканы или перфторалкилциклоалканы, которые включают, например, перфторированные  $C_{3-5}$ -алкилциклогексаны, такие как перфторметилпропилциклогексан, перфторбутилциклогексан, перфтортриметилциклогексан, перфторэтилпропилциклогексан, перфтордекалин и перфторметилдекалин, перфторированный  $C_{4-6}$ -алкилтетрагидропиран, такой как перфторгексилтетрагидропиран, перфторированные  $C_{5-7}$ -алкилтетрагидрофураны, такие как перфторпентилтетрагидрофуран, и перфторгептилтетрагидрофуран, и перфторалканы, содержащие от 9 до 11 атомов углерода, такие как перфторнонан и перфтордекан.

Примерами перфторированных третичных аминов, содержащих от 9 до 11 атомов углерода, является перфторированные третичные алкиламины, содержащие от 9 до 11 атомов углерода, которые включают, например, перфтортриалкиламины, такие как перфтор-1,1-дибутилмонометиламин, перфтор-1,1-диэтилпентиламин, перфтор-N,N-диэтилгексиламин, перфтор-N,N-дипропилбутиламин и перфтортрипропиламин, перфторированный N,N-диалкилциклогексиламин, содержащий 9-11 атомов углерода, такой как перфтор-N,N-диэтилциклогексиламин, перфторированный N- $C_{4-6}$ -алкилпиперидин, такой как перфтор-N-пентилпиперидин, перфтор-N-гексилпиперидин и перфтор-N-бутилпиперидин, и перфторированный N- $C_{5-7}$ -алкилморфолин, такой как перфтор-N-пентилморфолин, перфтор-N-гексилморфолин и перфтор-N-гептилморфолин.

Отношение перфторуглеродного соединения к перфторированному третичному амину, которое используют, составляет 50-95 к 50-5 по весу, а полное количество, содержащееся в эмульсии, составляет от 10 до 50% (вес/объем).

Фосфолипиды, которые используют в качестве препарата, активизирующего образование эмульсии, являются такими же, как и те, которые обычно используют для этих целей, фосфолипид

яичного желтка и фосфолипид соевых бобов являются предпочтительными. Их количество, присутствующее в эмульсии, меняется в пределах от 0,1 до около 1,0% (вес/объем) и предпочтительно от 0,4 до 0,6% (вес/объем).

Соединение жирной кислоты, используемое в качестве препарата, активизирующего образование эмульсии, является жирной кислотой, содержащей от 8 до 22 атомов углерода, ее физиологически приемлемой солью, например солью натрия или солью калия, или ее моноглицеридом, который включает, например, каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, бегеновую кислоту, пальмитиновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, арахидоновую кислоту и их натриевые соли и их моноглицериды. Эти соединения жирных кислот можно использовать по отдельности или в виде смеси двух или более компонентов в таком небольшом количестве, которое составляет от 0,004 до 0,1% (вес/объем) и предпочтительно около от 0,02 до 0,04% (вес/объем). Среди соединений жирных кислот предпочтительными являются те, которые содержат от 14 до 20 атомов углерода и их физиологически приемлемые соли, наиболее предпочтительными являются пальмитат калия и олеат калия, учитывая их хорошую растворимость.

Эмульсию, способную переносить кислород, получают путем гомогенного перемешивания указанных количеств упомянутых компонентов в любом порядке в физиологически приемлемой водной среде, такой как дистиллированная вода, или изотонический раствор до получения исходной эмульсии, а затем эмульгируют исходную эмульсию, впрыскивая ее при температуре вплоть до 55°C через щель под давлением от около 100 до около 500 кг/см<sup>2</sup> и подвергая ее при этом усилию сдвига, получая эффект смешивания за счет большого градиента скорости, до тех пор, пока не получают нужные размеры частиц, указанные выше.

Гомогенное смешение используемых материалов осуществляют с помощью обычно применяемых смесителей, например гомогенного смесителя или пропеллерной мешалки.

Эмульсирование достигают с помощью гомогенизатора высокого давления, который гомогенизирует смесь двух не смешивающихся жидкостей при впрыскивании через щель под высоким давлением и с очень большой скоростью для достижения усилия сдвига и смешивания жидкостей. Типичным гомогенизатором является гомогенизатор типа Manton-Jaulin, который имеет многоходовой клапан в сочетании с двумя или более клапанами, каждый из кото-

рых имеет внутри пружину, с помощью которой образуется щель.

В этом типе гомогенизатора смесь циркулирует несколько раз под давлением около 500 кг/см<sup>2</sup>, за счет чего получают стабильную эмульсию. Температуру процесса поддерживают предпочтительно от 25 до 40°C.

Полученная таким образом эмульсия представляет собой дисперсную фазу ультрамелких частиц, диаметр которых менее 0,2 м или не более 0,3 м. Она является стабильной, не обнаруживая увеличения размера частиц, даже при нагревании или длительном хранении. Поэтому предлагаемая эмульсия в значительной степени предохраняет живое, которому ее вводят, от опасных последствий, связанных с образованием агломератов частиц эмульсии.

Эмульсия отличается длительным временем удерживания в циркулирующем потоке крови, так что объем переносимого кислорода поддерживается в течение длительного времени.

Эмульсию можно использовать в качестве жидкости для переливания после того, как ее сделают физиологически изотоничной, а также в смеси с коммерческими веществами, добавляемыми в плазму для увеличения ее объема в крови, такими как декстран, оксигенированный крахмал и модифицированный желатин. Ее можно использовать в качестве заменителя крови у млекопитающих и в качестве жидкости для перфузии при сохранении внутренних органов.

**Пример 1.** В 8 л дистиллированной воды растворяют 300 г сополимера полиоксиэтилен-полиоксипропилена (мол.вес.10800). К раствору добавляют 49 г фосфолипидов соевых бобов, 2 г олеата калия и смесь, содержащую 3 кг перфтордекалина и 300 г перфтортрипропиламина. Образовавшуюся смесь перемешивают в смесителе до получения исходной эмульсии. Полученную исходную эмульсию загружают в резервуар для жидкости инъекторного эмульгатора и получают эмульсию при пропускании ее 12 раз через клапан под давлением от 200 до 500 кг/см<sup>2</sup>, при этом температуру жидкости поддерживают в пределах 35±5°C. Полученная эмульсия содержит 30,5% (вес/объем) перфтордекалина и 2,9% (вес/объем) перфтортрипропиламина. Средний диаметр частиц составляет от 0,09 до 0,1 м по данным седиментационного метода с центрифугой. Эмульсия, практически не обнаруживает увеличений размеров частиц, когда ее помещают в ампулу для инъекций и подвергают термической стерилизации при 115°C в течение 12 мин в специально сконструированном роторном стерилизаторе. В табл.1 показано распределение размеров частиц этой эмульсии и

распределение размеров частиц для эмульсии из одного перфтордекалина, приготовленной без использования перфтортрипропиламина.

Как видно из табл.1 при хранении при 4°C в течение 6 мес., в эмульсии не образовалось никаких агломератов, а диаметр ее частиц остался практически без изменения.

**Пример 2.** В 8 л дистиллированной воды растворяют 330 г простого полиоксиэтиленового октилового эфира (средний мол.вес 3500). К раствору добавляют 40 г фосфолипида соевых бобов и 2 г олеата калия, полученную смесь перемешивают в смесителе до получения дисперсии. К дисперсии добавляют смесь, включающую 3 кг перфторметилдекалина и 600 г перфтор-N-пентилпиперидина, и полученную смесь перемешивают в смесителе для получения исходной эмульсии. Исходную эмульсию тщательно эмульгируют по той же методике, что и в примере 1, и полученную эмульсию помещают в маленькие ампулы. Эмульсию в ампуле подвергают термической стерилизации при 115°C в течение 12 мин в роторном стерилизаторе. Эмульсия содержит 29,7% (вес/объем) перфторметилдекалина и 5,8% (вес/об) перфтор-N-пентилпиперидина.

В табл.1 приведены распределение размеров частиц после стерилизации и средний диаметр частиц после хранения при 4°C в течение 6 мес, также как и данные для эмульсии сравнения, полученной из одного перфтордекалина.

**Пример 3.** В 2 л дистиллированной воды растворяют 100 г сополимера полиоксиэтилен-полиоксипропилена со средним молекулярным весом 8350. К полученному раствору добавляют 20 г фосфолипидов яичного желтка и 0,5 г олеиновой кислоты, а затем смесь перемешивают в смесителе до получения дисперсии. К дисперсии добавляют смесь, состоящую из 640 г перфтордекалина и 250 г перфтордибутилмонометиламина, и полученную смесь перемешивают в смесителе до получения исходной эмульсии. Затем исходную эмульсию эмульгируют по методике примера 1 и стерилизуют путем нагревания при 115°C в течение 12 мин в роторном стерилизаторе. Эмульсия содержит 25,3% (вес/объем) перфтордекалина и 9,8% (вес/объем) перфтордибутилмонометиламина. Средний диаметр частиц и распределение размеров частиц предложенной эмульсии и известной эмульсии,

полученной только из одного перфтордекалина, приведены в табл.1. В табл.1 приведен также средний диаметр частиц предложенной эмульсии после хранения при 4°C в течение 6 мес.

**Пример 4.** В 800 мл дистиллированной воды растворяют 35 г

сополимера полиоксиэтилен-полиоксипропилена со средним молекулярным весом 15800. К раствору добавляют 4 г фосфолипидов яичного желтка и 0,1 г моноглицерида лауриновой кислоты, и полученную смесь перемешивают в смесителе до получения дисперсии. К дисперсии добавляют смесь, состоящую из 350 г перфторгексилтетрагидропирана и 40 г перфтор-N,N-диэтилциклогексиламина, а полученную смесь перемешивают в смесителе до получения исходной эмульсии. Исходную эмульсию эмульгируют далее по методике примера 1 и полученную эмульсию разделяют на небольшие дозы, которые помещают в ампулы. Эмульсию, содержащуюся в ампуле, подвергают термической стерилизации при 115°C в течение 12 мин в роторном стерилизаторе. Эмульсия содержит 35,7% (вес/объем) перфторгексилтетрагидропирана и 4,1% (вес/объем) перфтор-N,N-диэтилциклогексиламина.

Средний диаметр частиц этой эмульсии и та же величина для образца сравнения эмульсии, полученной с использованием только перфторгексилтетрагидропирана, после стерилизации приведены в табл.1. Эмульсия, полученная по способу этого примера, не изменяет размера частиц после хранения при 4°C в течение 6 мес.

**Пример 1** (экспериментальный). Тест для смешивания с веществом, применяющимся для увеличения объема плазмы в крови.

Для клинического использования в качестве жидкости для переливания предлагаемая эмульсия используется предпочтительно в комбинации с веществом, применяющимся для увеличения объема плазмы, для компенсации недостаточного онкотического давления. При смешении эмульсии с веществом, применяющимся для увеличения объема плазмы, обратное осаждение, которое может быть вызвано взаимодействием между двумя коллоидными растворами, не наблюдается.

Эмульсии, которые используют в этом эксперименте, являются эмульсиями перфтордекалина и перфтор-N,N-дибутилметиламина (5:2) различных концентраций, полученные таким же образом, как в примере 3 (сополимер полиоксиэтиленполиоксипропилена 3,4% (вес/объем), фосфолипиды яичного желтка 0,6% (вес/объем), олеат калия 0,04% (вес/объем) и для сравнения берут эмульсии перфтордекалина различных концентраций, полученные в соответствии с известным способом (фосфолипид яичного желтка 4% (вес/объем), олеат калия 0,02% (вес/объем)). Каждая из эмульсий сделана изотоничной с помощью лактатного раствора Рингера или бикарбонатного раствора Кребса-Рингера, затем смешана с веществ-

вом для увеличения объема плазмы, так что окончательная концентрация последнего достигает от 1 до 6% (вес/объем) и спустя 6 ч после смешивания при комнатной температуре визуально наблюдают образование осадка. В качестве веществ для увеличения объема плазмы используют оксигелированный крахмал (ОЭК), средний молекулярный вес 200000, 20% (вес/объем) в физиологическом растворе и Декстран 40, средний молекулярный вес 40000, 10% (вес/объем) в физиологическом водном растворе.

Полученные результаты представлены в табл. 2 и 3.

Из полученных результатов видно, что на предложенную эмульсию гораздо меньше влияет присутствие вещества, используемого для увеличения объема плазмы, чем на эмульсию, полученную известным способом. Предлагаемая эмульсия может смешиваться с Декстраном 40 и ОЭК препаратами в любом соотношении для достижения физиологической коллоидной изотоничности, которую получают в результате добавления Декстрана 40 и ОЭК в окончательной концентрации 2% (вес/объем) и 3% (вес/объем) соответственно.

Результаты аналогичные указанным выше были также получены для эмульсий, полученных в примерах 1, 2, и 4.

**П р и м е р 2** (экспериментальный). Для оценки эффективности эмульсии проводят исследование обменного переливания у крыс.

В этом эксперименте используют два типа эмульсии: эмульсия, полученная в примере 3, и эмульсия, полученная известным способом.

Состав обеих эмульсий приведен в табл. 4.

Для осуществления электролитической и коллоидной изотоничности один объем гипертонизирующего электролитического раствора, указанного в табл. 4, добавляют к 9 объемам эмульсии, а затем 1 объем полученной эмульсии, содержащей электролиты, смешивают с 3 объемами 6%-ного оксигелированного крахмала (молекулярный вес 40000-50000) в лактатном растворе Рингера или для сравнения в плазме крыс, перед использованием.

Крысам весом от 200 до 250 г попеременно переливают эмульсию, содержащую электролиты, и оксигелированный крахмал или плазму путем вторичного кровопускания из сонной артерии и вливания взамен через хвостовую вену попеременно по гематокриту 1,4% и 7% соответственно при давлении 100% кислорода в 1 атм.

Затем определяют время жизни крыс, подвергнутых попеременному переливанию.

Результаты приведены в табл. 5.

Как следует из табл. 5, предложенная эмульсия более эффективна при спасении жизни животного с обильной кровопотерей по сравнению с известной эмульсией.

**П р и м е р 3** (экспериментальный). Эмульсию, полученную по примеру 3, и эмульсию, полученную известным способом, подвергают тесту на степень токсичности.

Для осуществления изотоничности эмульсии 1 объем электролитов добавляют к 9 объемам эмульсии непосредственно перед использованием. Состав этих эмульсий приведен в табл. 4. В качестве подопытных животных используют самцов крыс расы *urstar* весом от 100 до 120 г. Крысам вводят внутривенно эмульсии в течение недели после инъекции наблюдают их выживание. Полученные результаты приведены в табл. 6.

Как следует из табл. 6 летальная доза ЛД<sub>50</sub> для обеих эмульсий была около 130 мл/кг живого веса, что свидетельствует об их очень низкой токсичности.

Предлагаемый способ позволяет получить эмульсию, способную переносить кислород, стабильную при хранении без изменения размера частиц.

Пример	(А) фторуглеродное соедине- ние, % (вес/объем)	(В) Перфторированный третичный амин, % (вес/объем)	Эмульгатор, % (вес/объем)	Эмульгиру- ющая до- бавка, %	(Вес/ объем)	Средний ди- аметр час- тиц, м		Распределение размеров частиц после стерилиза- ции		
						пос- ле стери- лиза- ции	пос- ле хране- ния (40С, 6МО)	<0,1 0,2	0,1- 0,2	0,2- 0,3 >0,3

1	Перфтордека- лин	30,5	Перфтортри- пропиламин	2,9	A*	3,0	Фосфолипид сои	0,4		
		30	-	A	A*	3,0	Олеат калия	0,2	0,097	0,099 58,3 39,1 2,6 0
	Перфторметил- декалин	29,7	Перфтор N-пентил- пиретрин	5,8	B	3,3	Фосфолипид сои	0,4		
		30	-	-	B	3,3			0,395	>0,4 3,9 11,7 24,1 60,3
2		30	-	-	B	3,3	Олеат калия	0,02		
							Фосфолипид сои	0,4		
							Олеат калия	0,02		
									0,088	0,090 63,6 35,9 0,5 0
3	Перфтордека- лин	25,3	Перфторди- бутилмономе- тиламин	9,8	A*	4,0	Фосфолипид сои	0,4		
		25	-	A	A*	4,0	Олеат калия	0,02		
							Фосфолипид сои	0,4		
							Олеат калия	0,02		
							Фосфолипид сои	0,4		
							Олеат калия	0,02		
							Фосфолипид яичного желтка	0,8	0,090	0,091 61,9 37,2 0,9 0
							Алеиновая кислота	0,8		

Продолжение табл. I

Пример	(А) Фторуглеродное соединение, г (вес/объем)	(В) Перфторированный третичный амин, г (вес/объем)	Эмульгатор, г (вес/объем)	Эмульгирующая добавка, г	(Вес/объем)	Средний диаметр, микрон		Распределение размеров частиц после стерилизации		
						после стерилизации	после хранения (4 С, 6МО)	0,1	0,1-0,2	0,2-0,3
4	Перфторгексилтетрагидропиран	35,7	-	-	-	0,8	0,245	>0,4	11,9	18,7
4	Перфторгексилтетрагидропиран	35,7	-	-	-	0,02	0,102	0,112	49,0	43,2
4	Перфторгексилтетрагидропиран	35,7	-	-	-	0,01	0,298	>0,4	9,3	18,6

\*А : Сополимер полиоксипропилен-полиоксипропилен: А<sub>1</sub> 10,800; А<sub>2</sub> 8,350; А<sub>3</sub> 15,800 средний мол.вес.

В : Простой полиоксипропиленовый октиловый эфир, средний мол.вес. 3,500.

Т а б л и ц а 2

Окончательное содержание Декстрана 40	Окончательное содержание фторуглерода, % (вес/объем)	Эмульсия					
		предложенный способ			известный способ		
		10%	20%	30%	10%	20%	30%
0,5		-	-	-	-	-	-
1,0		-	-	-	-	-	+
1,5		-	-	-	+	+	+
2,0		-	-	-	+	+	+
2,5		-	+	+	+	+	+
3,0		+	+	+	+	+	+

Т а б л и ц а 3

Окончательное содержание ОЭК	Окончательное содержание фторуглерода, % (вес/об)	Эмульсия					
		предложенный способ			известный способ		
		10%	20%	30%	10%	20%	30%
	1	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	+
	3	-	-	-	-	+	+
	4	-	-	-	+	+	+
	5	-	+	+	+	+	+
	6	+	+	+	+	+	+

Пр и м е р : - без осаждения;  
+ с образованием осадка.

Т а б л и ц а 4

К о м п о н е н т ы			Эмульсия, % (вес/объем)	
			предло- женная	извест- ная
фторуглерод	Перфтордекалин		25,3	28
Эмульсия фторугле- рода (9 объемов)	П	Перфтордибутил- монометиламин	9,8	-
	ПАВ	Фосфолипид яичного желтка	3,4	-



Продолжение табл. 4

Компоненты		Эмульсия, % (вес/объем)	
		предпо- ложенная	изве- стная
		0,6	4,0
Олеат калия		0,004	0,02
Электролит. (1 объем)	NaCl	6,00	6,00
	NaHCO <sub>3</sub>	2,1	-
	KCl	0,336	0,336
	MgCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	-	3,10
		0,427	0,427
	CaCl <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O	0,356	-
		1,002	1,0
pH		8,0	6,0

Таблица 5.

Эмульсия	Окончательное значение ге- матокрит	Время			
		В смеси с плазмой		В смеси с ОЭК	
Предложен- ная	7	>72 ч		>72 ч	
	4	50	00 мин	>72 ч	
	1	29	02	61	00 мин
Известная	7	23 ч	10 мин	5 ч	53 мин
	4	11	5	5	2
	1	8	2	2	56

Примечание: Значения получены для 5 крыс в каждой группе.

Т а б л и ц а 6

Эмульсия	Доза, мл/кг	Степень выживания					
		Число выживших крыс Р					ЛД <sub>50</sub> (леталь- ная доза), мл/кг
		Число испытываемых крыс					
		Дни после инъекции					
		1	2	3	5	7	
Предложен- ная	87	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	135
	100	10/10	10/10	9/10	9/10	9/10	
	115	10/10	9/10	8/10	8/10	7/10	
	132	9/10	8/10	6/10	6/10	6/10	
	152	6/10	4/10	3/10	3/10	1/10	
Известная	87	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	131
	100	10/10	10/10	9/10	9/10	9/10	
	115	10/10	9/10	9/10	7/10	7/10	
	132	9/10	8/10	7/10	6/10	5/10	
	152	7/10	6/10	4/10	3/10	1/10	

## Формула изобретения

1. Способ получения эмульсии, способной переносить кислород, путем эмульгирования перфторуглеродного соединения в физиологически приемлемой среде с размером частиц 0,05-0,3 м, отличающийся тем, что, с целью увеличения стабильности при хранении без изменения размера частиц, смешивают гомогенно 40-50% (вес/объем) суммарного количества (А) по крайней мере одного перфторуглеродного соединения C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>, выбранного из группы, содержащей перфтордекалин, перфторметилдекалин, перфторалкилтетрагидрофуран C<sub>5</sub> и перфторалкилтетрагидрофуран C<sub>6</sub> и (В) по крайней мере одного перфтортретичного амина C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>, выбранного из группы, содержащей перфтор N,N-дибутилметиламин, перфтор N,N-диэтилгексиламин, перфтортрипропиламин, перфтор N,N-диэтилциклогексиламин и перфтор-N-алкилпиперидин C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, 2,0-5,0% (вес/объем) полиоксиэтиленполиоксипропиленового сополимера, имеющего молекулярный вес 8350-15800, или полиоксиэтилен алкилового эфира, имеющего молекулярный вес 3500, 0,1-1,0% (вес/объем) фосфолипидов яичного желтка или соевых фосфолипидов и 0,004-0,1% (вес/объем) по крайней мере одной жирной кислоты, выбранной из группы, содержащей жирные кислоты C<sub>12</sub> и C<sub>18</sub> их физиологически приемлемые соли и моноглицериды, при соотношении указанного перфторуглеродного соединения (А) к перфтортрет-амину (В) 92-72:8-28 по весу с указанной физиологически приемлемой водной среде, затем эмульгируют инъектированием при температуре до 55°C и давлением 100-500 кг/см<sup>2</sup>.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что перфтор-N-алкилпиперидин C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> представляет собой N-пентилпиперидин.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что физиологически приемлемая водная среда представляет собой воду, лактатный раствор Рингера или раствор Рингера, содержащий глюкозу.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют соединение, представляющее собой соль щелочного металла жирной кислоты, выбранной из каприловой кислоты, каприновой кислоты, лауриновой кислоты,

миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, стеариновой кислоты, бегеновой кислоты, пальмитолевой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты и арахидоновой кислоты, причем щелочным металлом является калий.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение жирной кислоты представляет собой моноглицерид жирной кислоты, выбранной из каприловой кислоты, каприновой кислоты, лауриловой кислоты, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, стеариновой кислоты, бегеновой кислоты,

пальмитолевой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты и арахидоновой кислоты.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что эмульсию готовят изотоничной по отношению к крови путем добавления плазмы или вещества, способствующего увеличению объема плазмы, - гидроксипропилкрахмала, модифицированного желатина или декстрана.

10. Источники информации, принятые во внимание при экспертизе,  
1. Заявка Японии 22612, кл. В 01 F, 1973.

Составитель С.Малютин

Редактор С. Лыкова Техред Н.Еабурка

Корректор М.Коста

Заказ 9523/80

Тираж 696

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4